

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 10 月 11 日 (11.10.2001)

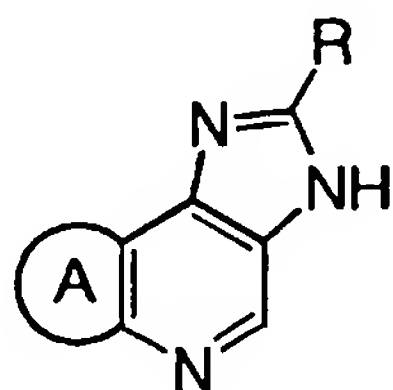
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/74821 A1

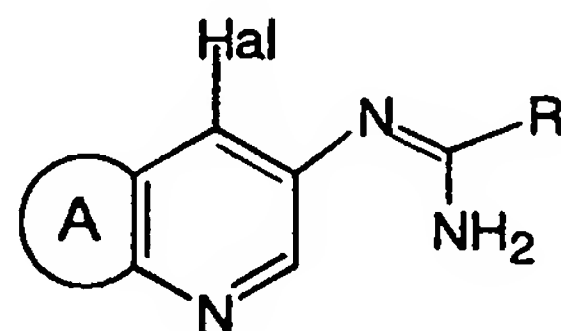
- (51) 国際特許分類: C07D 491/147 (74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲五丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/02620
- (22) 国際出願日: 2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-92565 2000 年 3 月 30 日 (30.03.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松原文彦 (MATSUBARA, Fumihiko) [JP/JP]. 大屋隆司 (OHYA, Takashi) [JP/JP]. 上仲正朗 (UENAKA, Masaaki) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲五丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PROCESS FOR PRODUCING FUSED IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVE AND NOVEL CRYSTAL FORM

(54) 発明の名称: 縮合イミダゾピリジン誘導体の新規製造法および新規結晶形



(I)



(II)

(57) Abstract: A process for producing a compound represented by the formula (I) (wherein R is an aromatic heterocycle, etc. and A is a heterocyclic group, etc.), characterized by reacting a compound represented by the formula (II) (wherein Hal is halogeno, and R and A have the same meanings as the above) in the presence of a sulfinic acid salt and a salt of an acid or organic base; and a novel crystal of 2-(3-isooxazolyl)-3,6,7,9-tetrahydroimidazo[4,5-d]pyrano[4,3-b]pyridine phosphate monohydrate.

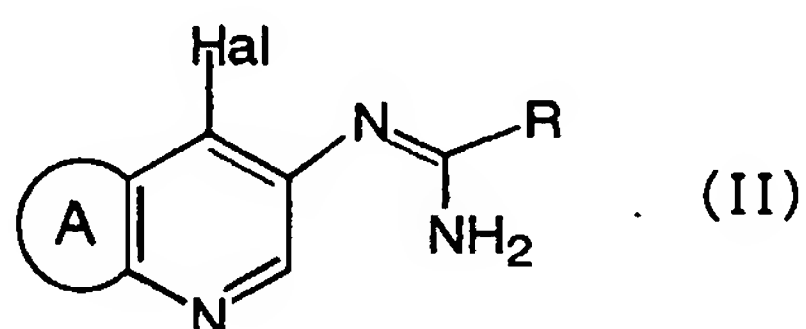
[続葉有]

WO 01/74821 A1



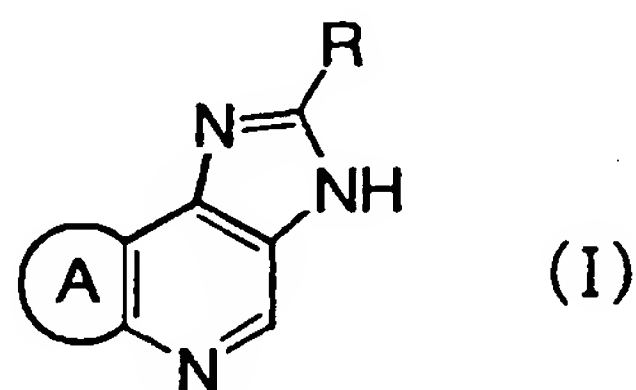
(57) 要約:

式 (I I) :



(式中、H a l はハロゲンであり、R は芳香族複素環等であり、A はヘテロ脂環基等である)

で示される化合物をスルフィン酸塩および酸または有機塩基の塩存在下で反応させることを特徴とする、式 (I) :



(式中、各記号は前記と同義)

で示される化合物の製造法、および 2 - (3 - イソオキサゾリル) - 3, 6, 7, 9 - テトラヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピラノ [4, 3 - b] ピリジン リン酸塩 1 水和物の新規結晶。

明細書

縮合イミダゾピリジン誘導体の新規製造法および新規結晶形

技術分野

本発明は医薬として有用な縮合イミダゾピリジン誘導体の新規製造法および新規結晶形に関する。

背景技術

本発明に係る縮合イミダゾピリジン誘導体は特開平 5 - 2 8 6 9 7 3 に記載されている化合物であり、向精神薬、抗不安薬、麻酔拮抗薬および脳機能賦活薬として有用であることが知られている。該公報には、環化して該化合物を得る方法として、N-メチル-2-ピロリドンやビフェニルエーテル-ビフェニル混合物等を用いる方法が記載されている。しかし、150℃～250℃で反応させる必要があるとされており、工業的生産における利用は非常に困難であった。

また、ここには2-(3-イソオキサゾリル)-3, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピラノ[4, 3-b]ピリジンまたはその塩を単に白色結晶として得た旨記載されているのみであり、リン酸塩やリン酸塩1水和物の好ましい結晶形について全く示唆されていなかった。

1992年 第23回複素環討論会要旨集 97～99頁には、スルフィン酸塩を触媒として用いて複素環のクロル体からスルホニル体を得る反応、および得られたスルホニル体はカルバニオン類の求核置換を受け易いことが記載されている。しかし、触媒として酸や有機塩基の塩、特にメタンスルホン酸を添加することの効果については示唆されていない。

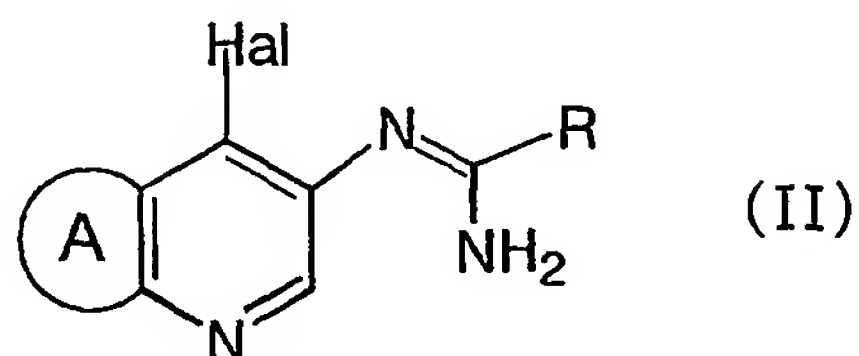
発明の開示

本発明の目的は、縮合イミダゾピリジン誘導体、特に2-(3-イソオキサゾ

リル) - 3, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピラノ[4, 3-b]ピリジンまたはその塩の新規製造法および該化合物のリン酸塩の新規結晶を提供することにある。

本発明は、

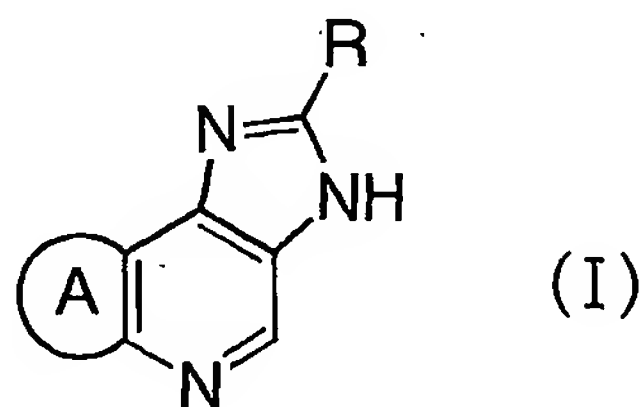
[1] 式 (II) :



(式中、Hal はハロゲンであり、R は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、

A 環は 1 以上の O、S、SO、SO₂ および / または NR¹ (式中、R¹ は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである) を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい 5 ~ 9 員の脂環基を表す)

で示される化合物 (以下、化合物 (II) とする) をスルフィン酸塩の存在下で反応させることを特徴とする、式 (I) :



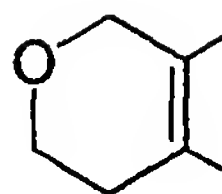
(式中、各記号は同義)

で示される化合物 (以下、化合物 (I) とする) もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造法、

[2] a) 酸または b) 有機塩基の塩の存在下で反応させることを特徴とする、

[1] 記載の製造法、

[3] R が 3-イソオキサゾリルであり、A 環が



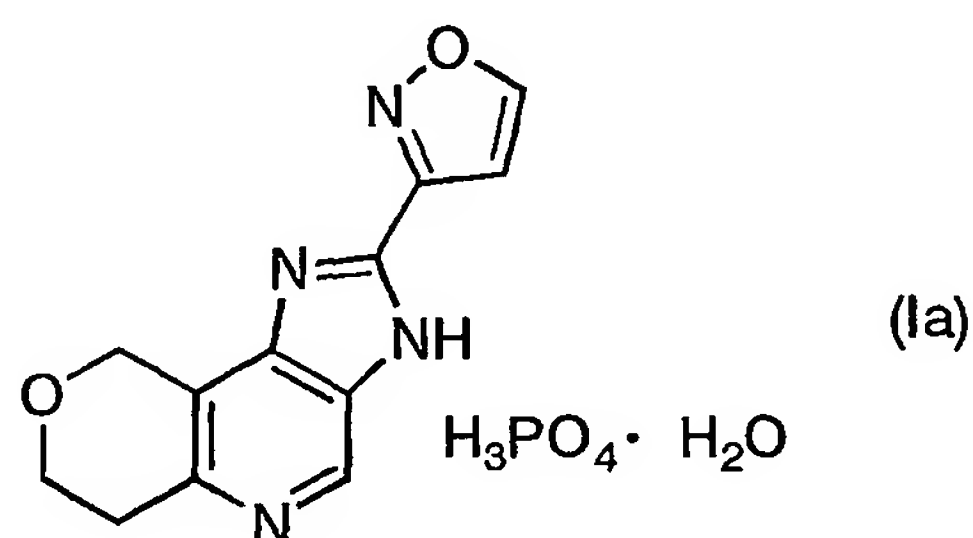
である、[1]または[2]記載の製造法、

[4]スルフィン酸塩がパラトルエンスルフィン酸塩である、[1]～[3]のいずれかに記載の製造法、

[5]酸がメタンスルホン酸である、[2]～[4]のいずれかに記載の製造法、

[6]反応温度が120℃以下である、[2]～[5]のいずれかに記載の製造法および

[7]粉末X線回折による回折パターンが回折角度(2θ)=15.3、17.8、26.2、11.6、20.9、25.7および27.9(度)に主要なピークを有する、式(Ia)：



で示される2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンリン酸塩1水和物(以下、化合物(Ia)とする)の結晶および

[8]融点が162℃～175℃である、[7]記載の結晶を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1はプリズム晶の粉末X線回折チャートである。

図2はプリズム晶の赤外吸収スペクトルチャートである。

図3は針状晶の粉末X線回折チャートである。

図4は針状晶の赤外吸収スペクトルチャートである。

発明を実施するための最良の形態

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特に塩素が好ましい。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリル、インデニルおよびフェナントリル等を包含する。

「置換されていてもよいアリール」とはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、アシル、カルバモイル、チオカルバモイル、カルバモイルオキシ、チオカルバモイルオキシ、ウレイド、チオウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アシルオキシアリール、ニトロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアリール等から選ばれた1以上の置換基を有してもよい上記アリールを包含する。好ましい具体例としては置換または非置換のフェニルが挙げられ、フェニル上の置換基としてはメチル、メトキシおよびクロロ等が挙げられる。

「芳香族複素環基」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する環状基を意味し、さらに該環状基は炭素環もしくは他の複素環と縮合していてもよい。具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員の芳香族ヘテロ環や、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プテリジニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、オキサ

ジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、カルバゾリル、フェナジニル等の縮合芳香族ヘテロ環等が挙げられる。

「置換されていてもよい芳香族複素環基」の置換基としてはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、アシル、カルバモイル、チオカルバモイル、カルバモイルオキシ、チオカルバモイルオキシ、ウレイド、チオウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等が挙げられ、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。好ましくは非置換5員芳香族ヘテロ環であり、さらに好ましくはそれぞれ非置換のチエニル、フリル、イソオキサゾリルまたはピリジルであり、最も好ましくは非置換イソオキサゾリルである。

「1以上のO、S、SO、SO₂および／またはNR¹（式中、R¹は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである）を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい5～9員の脂環基」は隣接するピリジン環と縮合しており、具体的にはシクロペンテノ、シクロヘキセノ、シクロヘプテノ、シクロオクテノおよびシクロノネノ等の炭素環式基並びにピロリジノ、ピロリノ、イミダゾリジノ、イミダゾリノ、ピラゾリジノ、ジヒドロチオフェノ、ジヒドロフラノ、チアゾリノ、ジヒドロピラノ、ジヒドロチオピラノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロピリジノおよびテトラヒドロピリミジノ等のヘテロ脂環基が挙げられる。ジヒドロピラノ、ジヒドロチオピラノまたはピペリジノが好ましく、特にジヒドロピラノが好ましい。これらは置換基としてアルキル（具体的には1～2個のメチルまたはエチル等）を有していてもよい。

「アルキル」とは、炭素数 1 ～ 10 の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、好ましくは炭素数 1 ～ 6 の低級アルキルである。例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、2-メチルブチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニルおよびデシル等を包含する。

「ハロゲノアルキル」、「ヒドロキシアアルキル」、「アルコキシアアルキル」、「アシルオキシアアルキル」、「ニトロアルキル」、「アミノアルキル」、「アシルアミノアルキル」、「シアノアルキル」、「カルボキシアアルキル」のアルキル部分は上記「アルキル」と同様である。

「エステル化されたカルボキシ」とは、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニル等を包含する。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アシル」とは、炭素数 1 ～ 10 の脂肪族アシルおよび芳香族アシルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、4-*tert*-ブチルベンゾイル、ベンゼンスルホニルおよびトルエンスルホニル等を包含する。

「アルコキシ」とは炭素数 1 ～ 10 の直鎖または分枝状のアルコキシを包含し、好ましくは炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシである。例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*tert*-ペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、イソヘプチルオキシ、オクチルオキシ、イソオクチルオキシ、ノニルオキシおよびデシルオキシ等を包含する。

「アルコキシカルボニル」、「アルコキシアルキル」および「アラルコキシカルボニル」のアルコキシ部分は上記「アルコキシ」と同様である。

「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」および「アラルコキシカルボニル」のアリール部分は上記「アリール」と同様である。

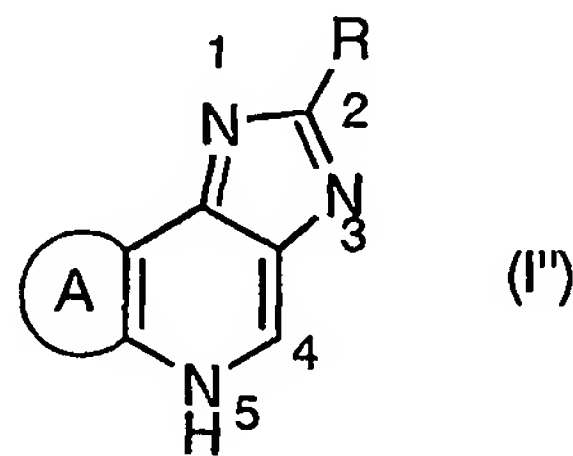
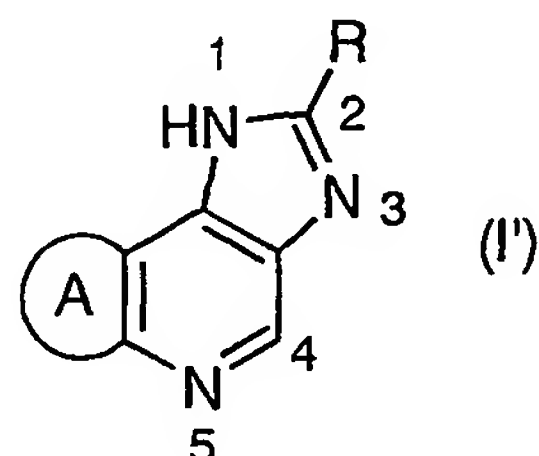
「アシルオキシ」、「アシルアミノアルキル」および「アシルオキシアルキル」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。

「モノもしくはジ置換アミノ」および「モノもしくはジ置換スルホンアミド」の置換基としては、例えば 1 または 2 のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アシル、アリール等で置換されているアミノまたはスルホンアミドを包含する。

化合物 (I) の製薬上許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸の塩；オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸の塩等を挙げることができる。特にリン酸塩が好ましい。

化合物 (I) は、任意の数の適当な有機溶媒または水と配位したものを包含する。好ましくは水和物であり、さらに好ましくは 1 水和物である。

化合物 (I) には、3 種類の互変異性体が存在し、上記式 (I) はその代表例として挙げてあるにすぎない。従って、化合物 (I) はその他の互変異性体、すなわち下記に示される (2-3、3a-3b、4-5) に二重結合を有する化合物 (I') および (1-3b、2-3、3a-4) に二重結合を有する化合物 (I'') を含む。



化合物（I）は化合物（II）を以下の反応に付せば得ることができる。

まず、化合物（II）をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルイミダジリノン、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド、ダウサム-A等の適当な溶媒中、スルフィン酸塩の存在下で数十分～数時間反応させればよい。スルフィン酸塩としては、例えばパラトルエンスルフィン酸ナトリウム、パラトルエンスルフィン酸カリウム、パラトルエンスルフィン酸リチウム、メタンスルフィン酸ナトリウム、メタンスルフィン酸カリウム、メタンスルフィン酸リチウム等を用いることができる。この反応を進めるための反応温度の上限は約150℃、好ましくは約145℃であり、下限は約90℃、好ましくは約100℃である。

上記反応は、スルフィン酸塩に加え、さらに「酸」または「有機塩基の塩」の存在下で行うのが好ましい。「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等を用いることができる。また、「有機塩基の塩」としては例えばpK_bが5以下であるものが好ましく、具体的にはピリジン、N-メチルモルホリンもしくはN，N-ジメチルピリジン等の塩酸塩もしくは臭化水素酸塩、または化合物（I）の塩酸塩、臭化水素酸塩もしくはメタンスルホン酸塩等が挙げられる。

a) 酸またはb) 有機塩基の塩およびスルフィン酸塩が共存する条件下で目的化合物を得る場合、約130℃以下、好ましくは約120℃以下、より好ましくは約100℃以下で反応させればよい。本反応を好適に進めるための反応温度の下限は約90℃、好ましくは約100℃である。

酸または有機塩基の塩存在下で行う本反応は、特開平5-286973に記載されているような高温反応を回避することができるため、化合物（I）の安価で簡便な工業的生産に非常に有用な反応である。

本発明方法で得られた化合物（I）は、常法によりフリー体、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩またはリン酸塩等に変換することができる。例えば、メタンスルホン酸塩が得られた場合には水酸化ナトリウム等で処理すればフリー

体が得られる。また、フリー体はリン酸を含む含水溶媒（例えば20%含水イソプロパノール等）で処理してリン酸塩として結晶化することができる。

上記の方法で得られる化合物（I）のひとつである化合物（I a）の結晶として、少なくともプリズム晶および針状晶の2種類の結晶形が存在することが見出された。これらの結晶は粉末X線回折で得られる特徴的なピークや赤外吸収スペクトルの吸収帯等により識別が可能である。

プリズム晶は例えば以下の方法により得ることができる。

まず、特開平5-286973記載の方法または上述の本発明方法により、2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンのフリー体もしくはその塩またはその溶媒和物を得る。こうして得た化合物（例えばリン酸塩）を希薄リン酸（約0.01～0.1当量、好ましくは0.05当量）水溶液に懸濁し、冷却下～室温で数時間かけて攪拌または静置して再結晶させれば化合物（I a）の針状晶が得られる。

上記の方法において、用いる2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンがフリー体またはその水和物であった場合には、モル比1～2、好ましくは約1.2でリン酸を含む含水溶媒（例えば含水メタノール、含水エタノール、含水プロパノール、含水イソプロパノール等、好ましくは20%含水イソプロパノール）で前もってリン酸塩として結晶化させてから上述の通り希薄リン酸水溶液で再結晶してもよい。

こうして得られた針状晶を、再度希薄リン酸水溶液に懸濁させた後、室温下で約1日～3日間攪拌または静置するとプリズム晶を析出させることができる。また、約30～100℃、好ましくは約60～100℃に加熱しながら攪拌すれば約数十分～数時間で化合物（I a）のプリズム晶が得られる。再結晶の際には別途調製したプリズム晶の種晶を投入するとさらに効率よく目的結晶が得られる。

化合物（I a）のプリズム晶は針状晶と比較して熱および光に対する安定性が高く好ましい。また、濾過性が良く溶媒との分離が容易であるため、製造過程に

において操作性が良いという利点も有する。さらに水分子が結晶水として水素結合を通じて結晶構造の中に組み込まれており、常温常圧では安定で高品質のものを得やすい。

化合物 (I a) のプリズム晶の融点は 162 ~ 175 °C、より厳密には 167 ~ 170 °C の範囲内である。測定は日本薬局方に記載の融点測定法に準じて行えばよい。

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例

以下の試験における化合物 (I a) の X 線回折は下記条件により行った。

X 線回折測定条件：

理学電機 RAD-C 型、粉末 X 線回折装置

Target: Cu、Graphite Monochrometer、管電圧：40 kV、管電流：40 mA、Slit：DS=0.5, RS=0/3, SS=0.1, Scan Speed：3° /min、Detector Scintillation counter、試料セル 小径微量試料用 (φ 5 mm)

実施例 1 2-(3-イソオキサゾリル)-3, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピラノ [4, 3-b] ピリジンの合成

化合物 (I I : H a l は C l、R = 3-イソオキサゾリル、A 環 = ジヒドロピラノ) 1.25g を DMF 12ml に溶解させ、パラトルエンスルフィン酸ナトリウム 3.20g を加え 110°C まで加熱して、メタンスルホン酸 0.86g を添加した。次いで、化合物 (I I) 3.75g の DMF 12.5ml 溶液を同温度にて 1 時間かけて滴下した。さらに、同温度にて 1.5 時間攪拌した後冷却、アセトン 40ml を加え粗製の標題化合物の混合塩 (メタンスルホン酸塩および塩酸塩) を得た。

得られた混合塩を未乾燥のまま水 55.5ml に溶解、96% 硫酸 0.367g、活性炭 0.25g を加え 60°C で攪拌し、冷却後、活性炭をろ別した。ろ液に 4.8% 水酸化ナト

リウム 18.5g を加え中和して、析出晶をろ取し、標題化合物のフリー体 2 水和物 3.99g を得た（収率 80%）。

実施例 2

スルフィン酸塩の種類および酸の有無以外は実施例 1 と同様の方法により、目的化合物を合成し、スルフィン酸塩および酸の影響を検討した。得られた化合物は 2 - (3 - イソオキサゾリル) - 3, 6, 7, 9 - テトラヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピラノ [4, 3 - b] ピリジン 塩酸塩であり、特開平 5 - 286973 に記載の化合物である。表中のモル当量数は化合物 (II) 1 モル当量に対する量であり、1 V とは化合物 (II) 1 g に対して 1 ml であることを示す。

表 1

スルフィン酸塩		酸		溶媒	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	収率 (%)
ハ°ラトルエンスルフィン酸リチウム	1 モル当量	—	—	DMSO (2V)	145	1	92.0
ハ°ラトルエンスルフィン酸リチウム	0.5 モル当量	—	—	DMSO (2V)	145	2	93.0
ハ°ラトルエンスルフィン酸ナトリウム	0.5 モル当量	—	—	DMSO (2V)	145	2	90.5
ハ°ラトルエンスルフィン酸ナトリウム	1 モル当量	メタンスルホン酸	0.5 モル当量	NMP (4V)	94-97	1	90.4
ハ°ラトルエンスルフィン酸ナトリウム	1 モル当量	メタンスルホン酸	0.5 モル当量	NMP (4V)	94-97	2	94.0

NMP : N - メチル - 2 - ピロリドン

DMSO : ジメチルスルホキシド

参考例 1 2 - (3 - イソオキサゾリル) - 3, 6, 7, 9 - テトラヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピラノ [4, 3 - b] ピリジン (フリー体, 2 水和物) の調製

攪拌機、温度計、窒素ガス導入管を付した 5 L 4 頸フラスコに化合物 (II : Ha 1 は Cl、R = 3 - イソオキサゾリル、A 環 = ジヒドロピラノ) 984 g (3.53 モル) を投入、次いで N - メチル - 2 - ピロリドン 1.97 L を流入し懸

濁液とした。この懸濁液を緩やかな窒素気流下、200℃に加熱した油浴上で反応熱を利用しつつ、内温190～210℃にて50分間攪拌反応させた。反応液を40℃まで冷却後、アセトン2Lを加えて懸濁液とした後、20L4頸フラスコに移して、更にアセトン7.84Lを加えて3℃まで冷却した。析出晶を濾過、アセトン1.3Lで2回洗浄後18時間送風乾燥して、2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジン(塩酸塩)の粗結晶879g(89.3%)を得た。

粗結晶879gを20%含水イソプロパノール35.16Lに加熱溶解、次いで濃アンモニア水505mlと活性炭295gを加えて、20分間加熱還流した。活性炭を濾別、加温した20%含水イソプロパノール6.7Lとイソプロパノール3.3Lで順次洗浄し、濾液洗液を併せて減圧下に濃縮した。9.95kgまで濃縮した残液を4℃で18時間冷却し、析出晶を濾過、氷冷20%含水イソプロパノール1.8Lで2回洗浄後18時間送風乾燥して、標題化合物764g(77.8%)を得た。

mp >300℃

元素分析($C_{12}H_{10}N_4O_2 \cdot 2H_2O$)

理論値：C,51.80;H,5.07;N,20.13;H₂O,12.95%

実験値：C,51.85;H,5.10;N,20.30;H₂O,12.71%

参考例2 針状晶の調製

30L反応釜に、参考例1で得た化合物(フリー体、2水和物)764g(2.746mol)を投入した。次いで、20%含水イソプロパノール26.75Lを加え、攪拌下80～84℃に加熱して溶解させた。これに活性炭76.4gを投入し、同温度で30分間攪拌した。活性炭を濾別後、加温した20%含水イソプロパノール3.4Lで洗浄した。濾液と洗液を併せて60L晶出機へ移送した。再び、78℃に加熱して一部析出した結晶を溶解し、85%りん酸389g(1.23mol当量)のイソプロパノール389ml溶液を注加し、イソプロパノール

400 ml で洗浄した。1 分後に針状晶が析出し、全体が固化したが、攪拌速度を上げる事によって攪拌可能な懸濁液になった。懸濁液を 4℃まで冷却し、攪拌を止めて 18 時間静置した。懸濁液を晶出機から取出し、濾過、イソプロパノール 4.6 L で 2 回洗浄し、室温にて 18 時間風乾すると、針状晶として化合物 (I a) 946.5 g (96.2%) が得られた。

mp 234-236°C

元素分析 ($C_{12}H_{10}N_4O_2 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$)

理論値 : C, 40.23; H, 4.22; N, 15.63; P, 8.65; H_2O , 5.03%

実験値 : C, 40.39; H, 4.17; N, 15.92; P, 8.53; H_2O , 4.10%

粉末 X 線回折 : 12.4、14.7、17.4、19.6、21.4、25.0、27.0 (度)

I R : 3426、3109、1642、1123、998、957 および 808 (cm^{-1})

実施例 3 プリズム晶の調製

30 L ホーローバット (攪拌機付) に参考例 2 の方法で得た針状晶の化合物 (I a) 3119 g (8.705 モル) を投入した。次いで、85%りん酸 50.18 g (0.05 モル当量) を含む蒸留水 18.71 L を加え、懸濁液とした。別に調製したプリズム晶の結晶核を投入し、室温 (23~24℃) にて 43 時間攪拌した。析出晶を濾過、氷冷蒸留水 1.5 L で 2 回洗浄後、室温にて 4 日間減圧乾燥し、プリズム晶として化合物 (I a) 2902 g (93.1%) を得た。

mp 167-170°C (発泡融解)

dp 242-252°C (着色融解)

元素分析 ($C_{12}H_{10}N_4O_2 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$)

理論値 : C, 40.23; H, 4.22; N, 15.63; P, 8.65; H_2O , 5.03%

実験値 : C, 40.25; H, 4.26; N, 15.71; P, 8.64; H_2O , 5.16%

粉末 X 線回折 : 11.6、15.3、17.8、20.9、25.7、26.2 および 27.9 (度)

I R : 3264、3104、2533、2085、1648、1119、1089、954 および 513 (cm^{-1})

以下の試験における化合物 (I) の含量は下記条件による HPLC 法で測定し

た。

装置 : ウォータース 510, 481, 712 WISP, 741, FD20A または

ウォータース 510, 486, 712 WISP, 741, FD20A

カラム : YMC-packed column AM-302 S-5 120A ODS(4.6 mm ϕ X 150 mm)

カラム温度 : 室温

移動相 : メタノール/水/T F A = 200/800/1 (v/v)

流速 : 1.0 ml/min

検出波長 : 230 nm

検液濃度 : 5-85 μ g/ml

注入量 : 15 μ l

化合物 (I) の H P L C ピークの純度測定はウォータース 991 Photodiode Array Detector を用いて実施した。

試験例 1 熱に対する安定性

化合物 (I a) のプリズム晶および針状晶を試料として用いた。試料約 25 mg をポリエチレン製栓付小型硝子容器に量り取り、密栓保存品は閉栓後さらにパラフィルムを巻き、40℃・相対湿度 75% 保存・6ヶ月の条件下で保存し、外観変化の観察を行ったところ、プリズム晶は変化が見られなかったが針状晶は淡黄色に着色していた。

これより、プリズム晶は針状晶と比較して熱に対する安定性が高いことがわかる。

試験例 2 光に対する安定性

試験例 1 と同様にして試料を調整し、1800 Lux 曝光下密栓 (蛍光灯 1 日 16 時間照射、28800 Lux \cdot hr/day) および 10000 Lux 曝光下密栓 (蛍光灯連続照射、240000 Lux \cdot hr/day、平均温度 30 \pm 3℃) で保存した。また、-20℃密栓保存品を標準品として上記条件下の H P

LC法で絶対検量線法により含量を測定した。外観変化の観察結果および残存率を以下に示す。

表 2

		プリズム晶		針状晶	
		外観	残存率 (%)	外観	残存率 (%)
1800Lux	1ヶ月	—	100.0	±~+	98.6
	2ヶ月	—	99.9	+	98.3
	3ヶ月	—~±	100.1	++	96.9
	4ヶ月	±	100.1	++	97.0
10000Lux	1週	±	99.5	±~+	99.3
	2週	±~+	99.7	+	98.0
	3週	+	99.2	+~++	97.4

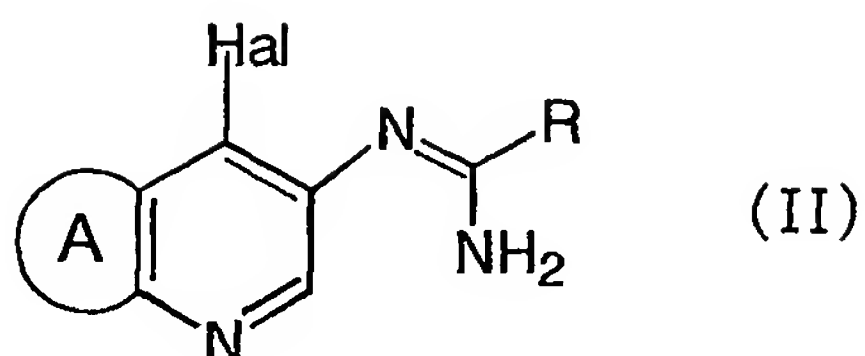
上記の通り、針状晶では3ヶ月でも黄色に着色し、含量低下が認められたが、プリズム晶ではほとんど変化がなく、光に対しても安定であった。

産業上の利用可能性

以上の実施例および試験例から明らかなように、本発明の化合物(I)の製造法は工業的に利用価値の高い方法である。また、化合物(Ia)のプリズム晶は安定性が高く医薬品原料として非常に有用である。

請求の範囲

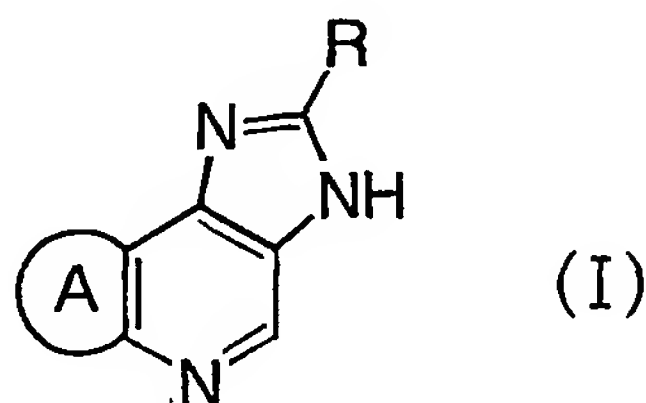
1. 式 (II) :



(式中、Hal はハロゲンであり、R は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、

A 環は 1 以上の O、S、SO、SO₂ および / または NR¹ (式中、R¹ は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである) を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい 5 ~ 9 員の脂環基を表す)

で示される化合物をスルフィン酸塩の存在下で反応させることを特徴とする、式 (I) :

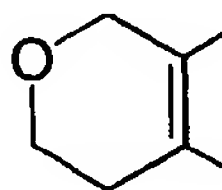


(式中、各記号は同義)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造法。

2. a) 酸または b) 有機塩基の塩の存在下で反応させることを特徴とする、請求の範囲第 1 項記載の製造法。

3. R が 3-イソオキサゾリルであり、A 環が



である、請求の範囲第 1 項または第 2 項記載の製造法。

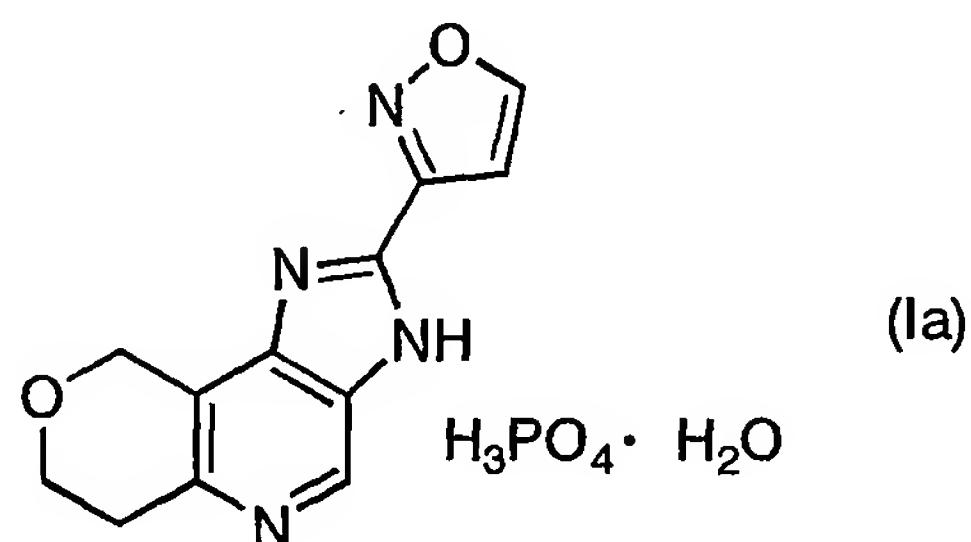
4. スルフィン酸塩がパラトルエンスルフィン酸塩である、請求の範囲第 1 項 ~

第3項のいずれかに記載の製造法。

5. 酸がメタンスルホン酸である、請求の範囲第2項～第4項のいずれかに記載の製造法。

6. 反応温度が120℃以下である、請求の範囲第2項～第5項のいずれかに記載の製造法。

7. 粉末X線回折による回折パターンが回折角度(2θ) = 15.3、17.8、26.2、11.6、20.9、25.7および27.9(度)に主要なピークを有する、式(Ia)：

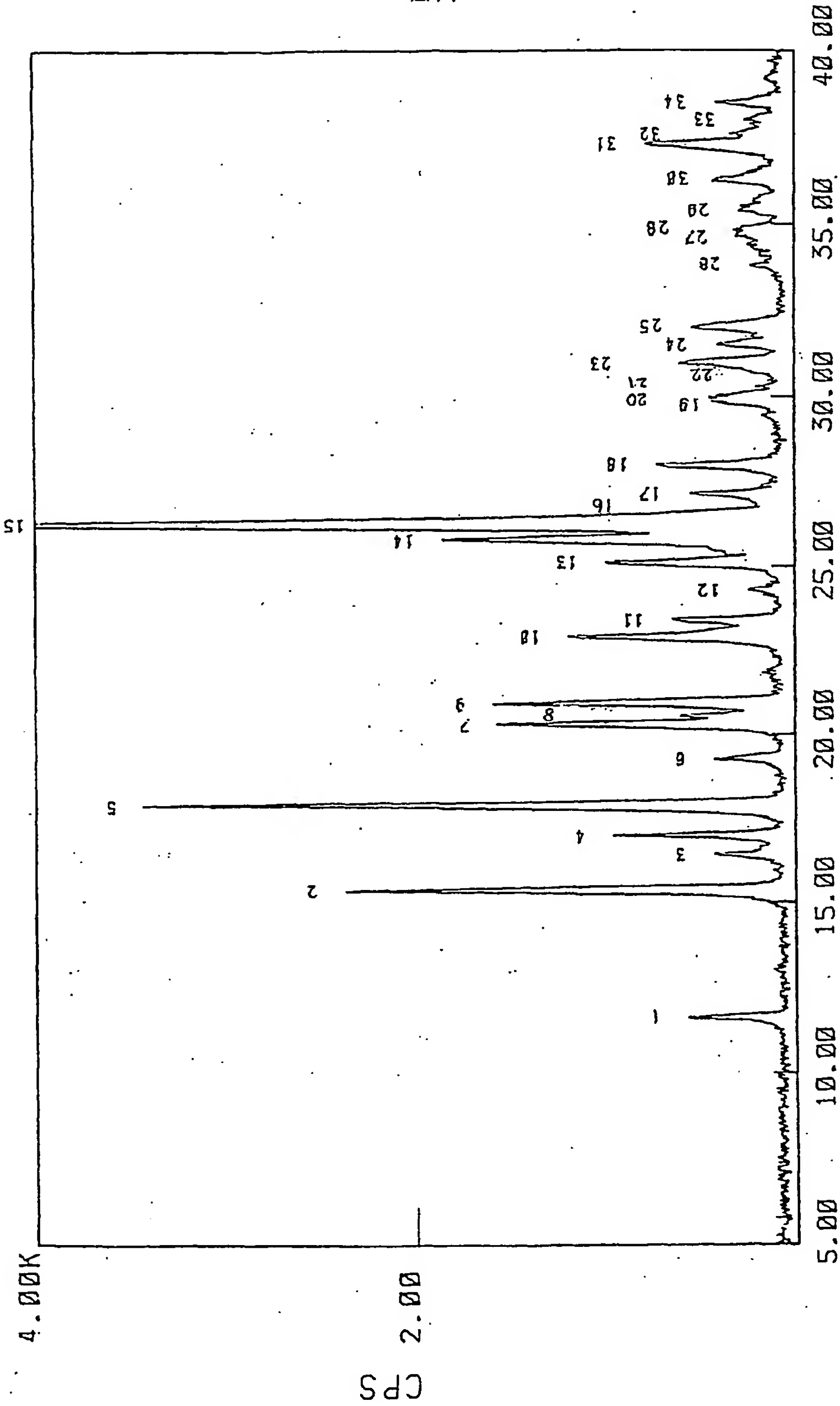


で示される2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンリン酸塩1水和物の結晶。

8. 融点が162℃～175℃である、請求の範囲第7項記載の結晶。

図面

図 1



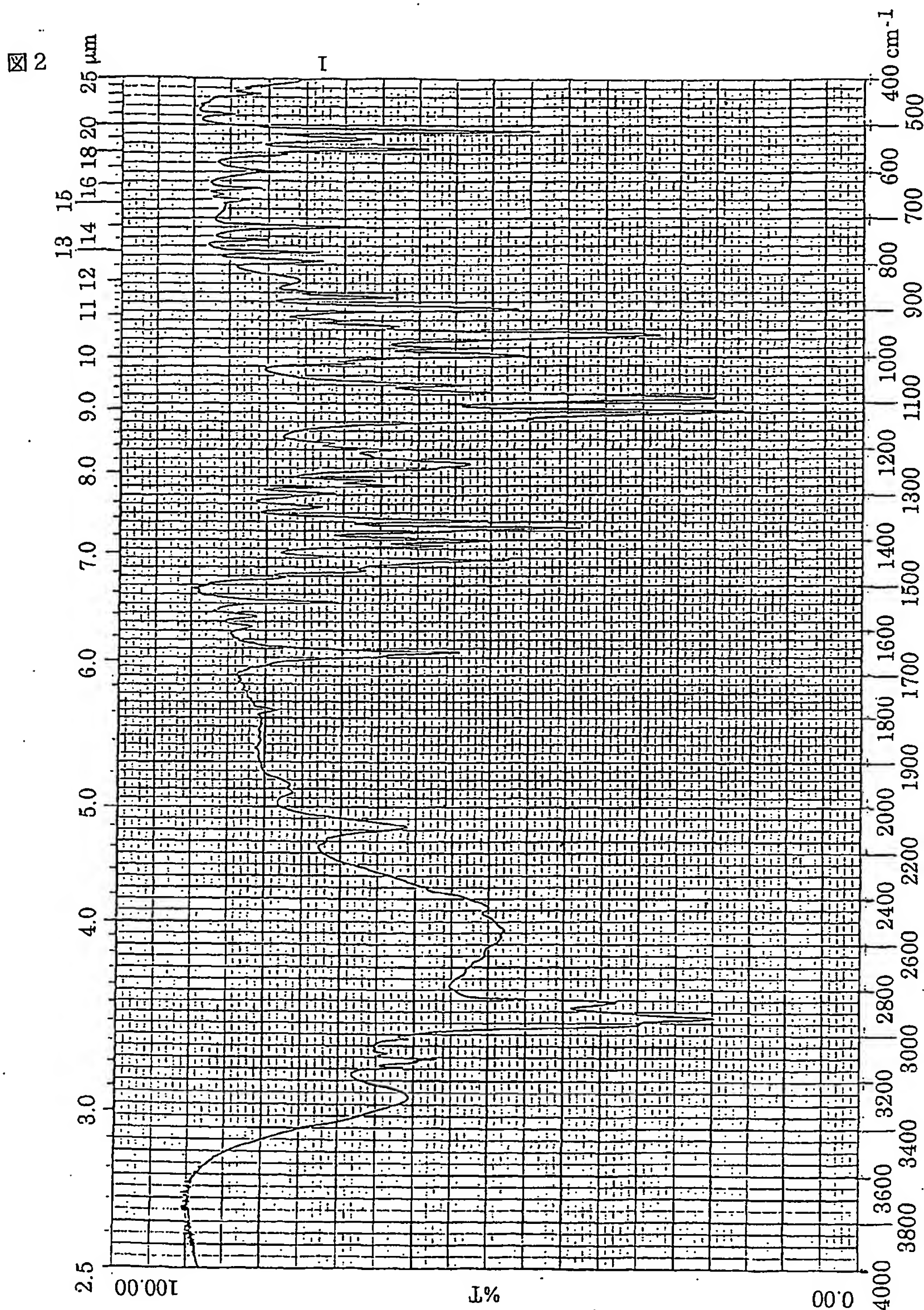


図 3

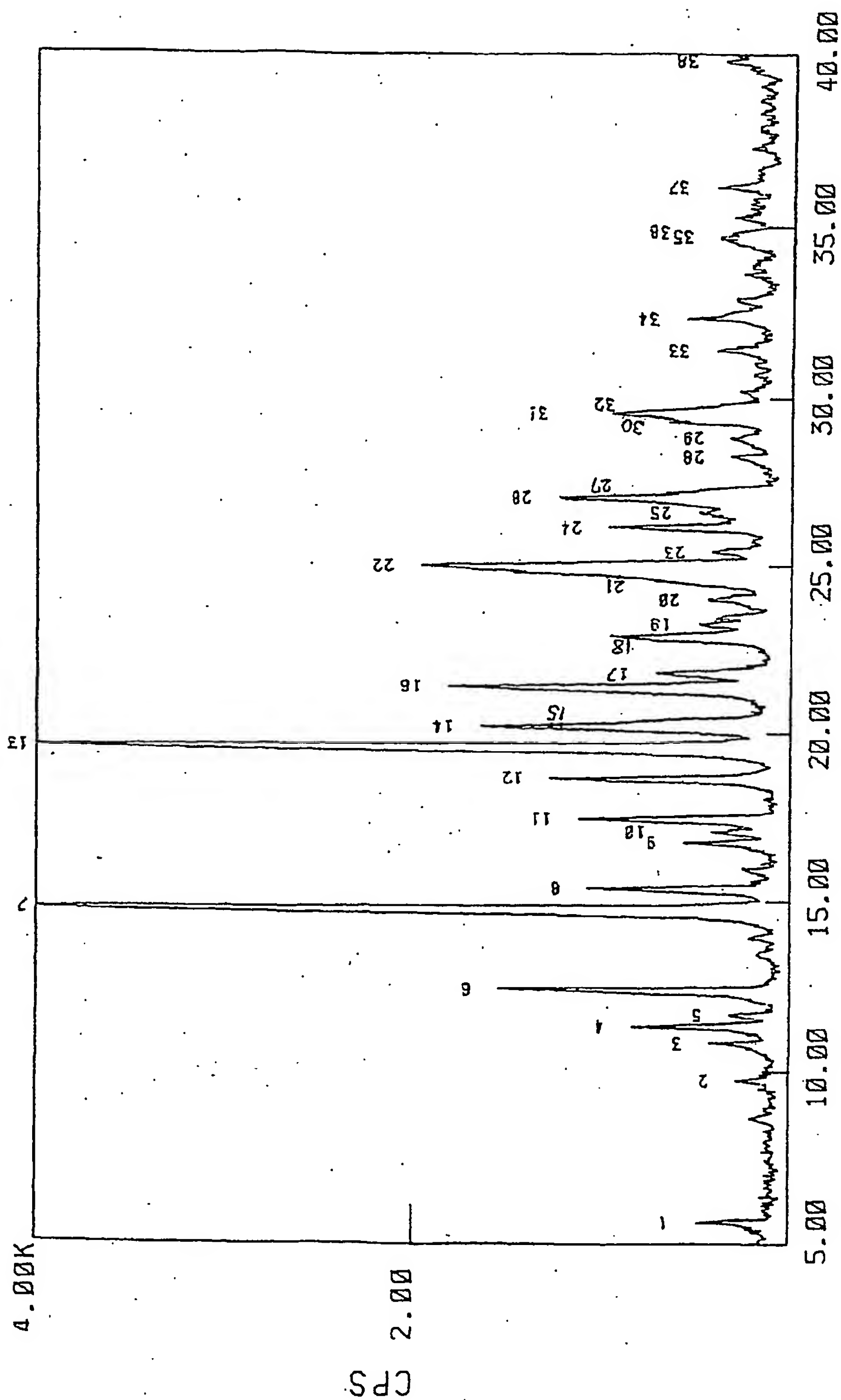
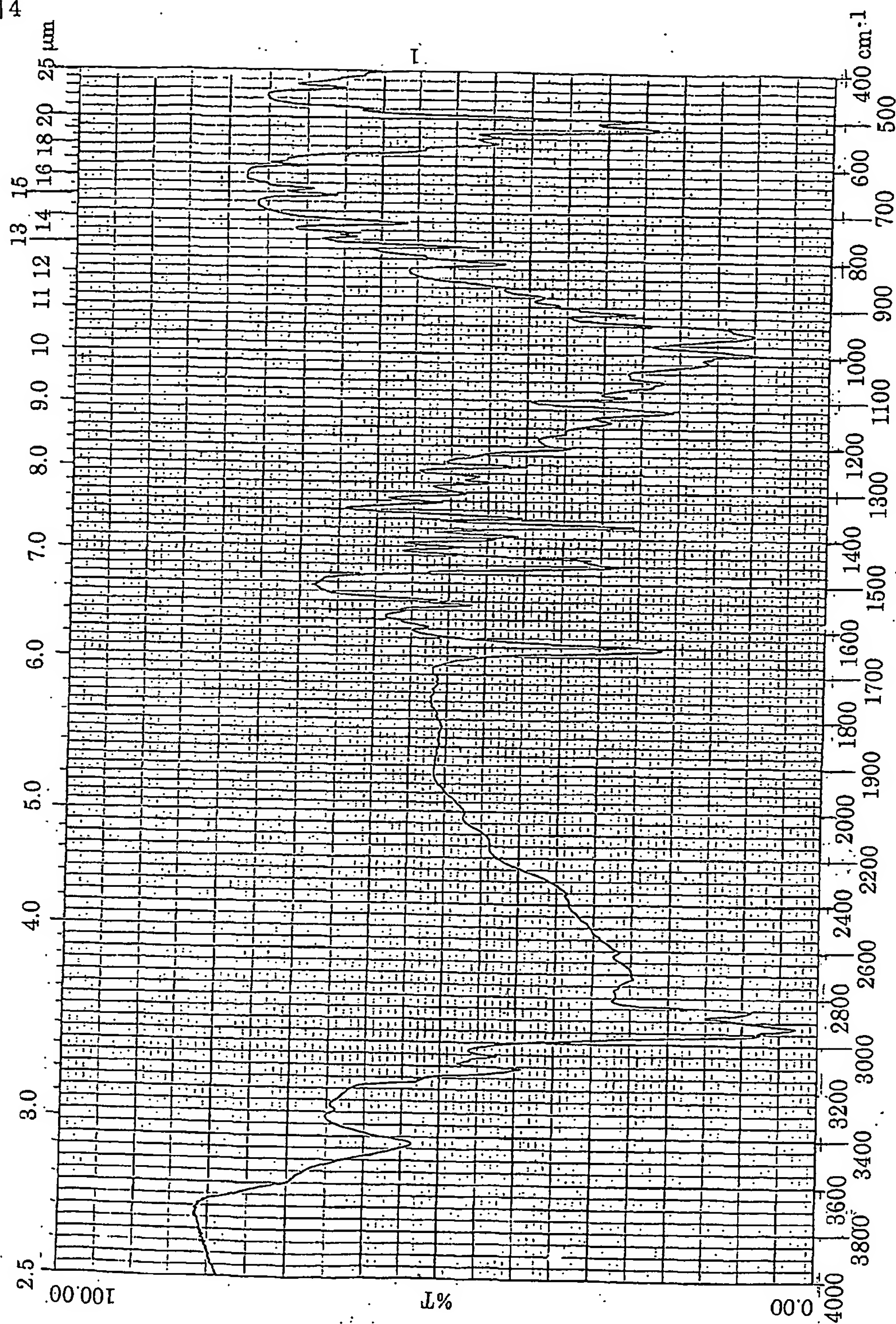


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D491/147

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D491/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 556008, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 18 August, 1993 (18.08.93), & JP, 5-286973, A & US, 5378848, A	1-8
A	ADACHI M., et al., "Intermolecular Transfer of . . . Pyridines", Tetrahedron Letters, Vol.37, No.49, (1996), pages 8871 to 8874	1-8
A	ICHIKAWA M., et al., "Acidic Properties of . . . Imidazole" Chem. Pharm. Bull., 27(5), (1979), pages 1255 to 1264	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 May, 2001 (31.05.01)Date of mailing of the international search report
12 June, 2001 (12.06.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/02620	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D491/147			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D491/147			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	EP, 556008, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 18. 8月. 1993 (18. 08. 93) & JP, 5-286973, A & US, 5378848, A	1 - 8	
A	ADACHI M. et al. 「Intermolecular Transfer of . . . Pyridines」 Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 49, 1996, p. 8871-8874	1 - 8	
A	ICHIKAWA M. et al. 「Acidic Properties of . . . Imidazole」 Chem. Pharm. Bull., 27 (5), 1979, p. 1255-1264	1 - 8	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 31. 05. 01		国際調査報告の発送日 12.06.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 悟 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	